LE RISQUE MEDICAMENTEUX CHEZ L'ENFANT

DR R.BOUREGHDA

INTRODUCTION

- Les médicaments :moyen incontournable pour améliorer le confort ou soulager les patients
- Des produits en perpétuelle amélioration
- Leurs commercialisation :après études et évaluation des risques.
- Leurs utilisation chez l'enfant nécessite la connaissance des particularités métaboliques et la maturation des différents organes
- Les posologies sont adaptées à l'age,au poids

Tissular necrolysis

Arterial thrombosis

ERREUR DE DILUTION D'ANTIBIOTIQUE: Floxam®

II/REGLES DE LA PRESCRIPTION

1/ Principes : trois règles

- Tenir compte de l'immaturité du nouveau-né et du petit nourrisson(rénale,hépatique)
- Ajustement rigoureux des doses : les taux thérapeutiques sont proches des taux toxiques
- 5 tranches d'âge : embryon puis fœtus, nouveau-né (28 jours), nourrisson, grand enfant (2 à 12 ans et adolescent).

/ Période néonatale :

- La fixation protéique des médicaments est en règle diminuée : les formes libres sont donc particulièrement élevées(hépatique, rénale, auditive, neurologique)

- La diminution du pouvoir d'excrétion rénale : doit faire augmenter l'intervalle entre les injections

- Fragilité de la flore intestinale à l'antibiothérapie ayant une excrétion intestinale sous forme active (β lactamines).

2/ Règles de prescription :

- Adapter la posologie au poids ou à la surface corporelle qui sont plus précis que l'âge :

$$Sc = 4P + 7 / P + 90$$

- Mentionner pour chaque médicament la dose totale journalière, le nombre de prises et la dose par prise et la durée du traitement

3/ VOIES D'ADMINISTRATION

- **Voie orale** : largement utilisée en pédiatrie
- **Voie rectale** : largement utilisée
- **Voie intra musculaire** : à évitée chez le tout petit en raison de la pauvreté des masses musculaires
- **Voie intra veineuse** : concentrations élevées et une bonne disponibilité
- **Voie cutanée** : l'absorption par voie cutanée est très grande chez l'enfant

III/Risques des médicaments liés à la période d'exposition (5périodes)

- **CHEZ LE FŒTUS:**

- de la conception au 12ème jour de grossesse:tout ou rien.

- du 13ème au 56ème jour de grossesse :**organogenèse**.

- • du 56ème jour de grossesse à l'accouchement:
  - entraver la croissance ou la maturation: (SNC,OGE, reins)
  - entraîner des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives,
  - cancérogenèse à distance.

2/ Période/ périnatale :

En fin de grossesse et lors de l'accouchement, les passages transplacentaires sont plus importants: anesthésiques généraux.

•tableau d'imprégnation: en cas de traitement prolongé jusqu'à la naissance, le nouveau-né peut manifester les effets liés à la présence du médicament qui peuvent persister pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines.

3/Nourrisson

- Nourrisson : retentissement sur la maturation du système nerveux et la myélinogénès

(atropine, ergot de seigle sur les fibres non encore myélinisées)

- **4/ENFANT** Enfant : retentissement sur la croissance osseuse et cartilagineuse (corticoïdes)

6/ Médicament est allaitement maternel

La quantité retrouvée par 24 H dans le lait est donc absorbée n'excède qu'exceptionnellement 1% de la dose administrée à la mère.

Néanmoins certaines drogues passent en quantité suffisante pour surveiller étroitement l'enfant, voir arrêter l'allaitement.

Médicaments interdits en cas d'allaitement

Chloramphénicol
Streptomycine
Kanamycine
Tétracyclines
Trimethropine
Sulfametoxasole
Barbituriques
Diazépam
Iodes
Diphénylhydantoine

Iodure de potassium
Méthotrexate,
Métronidazole
Bromure
Agents radioactifs
Thiazidiques
Anticancéreux
Colchicine
Anticoagulants oraux
Antidiabétiques oraux

MEDICAMENTS A EVITER EN CAS D'ALLAITEMENT

- **Pénicillines et dérivés**
- **Phénylbutazone**
- **Acide nalidixique**
- **Atropine**
- **Dicoumarol**
- **β bloquants**
- **Griséofulvine**
- **Réserpine**

IV/Risques liés aux médicaments

- • Les médicaments non tératogènes sont ceux dont on est certain, :Ils sont peu nombreux (ex. : amoxicilline, paracétamol).

- Les médicaments dont la tératogénicité est certaine (des tératogènes puissants et les autres >20%

- Pour la plupart des médicaments, les informations sont limitées.

Médicaments tératogènes formellement contre-indiqués pendant TOUTE la grossesse et leur usag répond pas à une nécessité vitale :

- **Isotrétinoïne** traitement de l'acné *(Roaccutane®*, des malformations dans 20 à 25% des cas (système nerveux central, coeur foetus , oreille).(arrêt1mois :conception)

- L'**Acitrétine** pour le traitement du psoriasis *(Soriatane®).(2ans sans TRT:conception)*

contre-indiqués à partir de 24 SA

- **TOUS les anti-inflammatoires non stéroïdiens** (AINS) y compris l'**aspirine** à dose ≥ 500 mg/j

- - Le risque de fausse couche est multiplié par 2 (sauf pour l'aspirine).
  - du 6ème mois de grossesse:
  toxiques pour le coeur et/ou le rein du foetus.

Médicaments contre-indiqués à partir de 15 semaines

- **Anti-hypertenseurs :inhibiteurs de l'enzyme de conversion** et **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II**

- Aux 2ème et 3ème trimestres : ils peuvent provoquer chez le foetus des lésions rénales et une hypoplasie des os de la voûte crânienne.

déconseillé pendant toute la grossesse

- L'**Acide valproïque** :
  - Risque de malformations dans 10 à 15% des cas (anomalies de fermeture du tube neural…).
  - Troubles du neurodéveloppement à distance de la naissance.

  Dans certains cas sévères, en cas de maintien du traitement en raison de de l'absence d'alternative, il est recommandé :
  - une supplémentation en acide folique (la débuter 1 mois avant la conception et la maintenir jusqu'à 2 mois après).

Médicaments utilisables malgré un risque tératogène et néonatal, en raison de l'absence d'alternative.

- **Carbamazépine**, **Phénobarbital** et **phénytoïne** *(Di-Hydan®)* ont un effet inducteur enzymatique hépatique :risque d'hémorragies néonatales.
- **- Lithium** *(*: augmentation du risque de malformations cardiaques (dans 7% des cas).
- **- Anticoagulants oraux** : Warfarine Ils peuvent être responsables :
  : Entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée : malformations du squelette dans 7% des cas.
  * Après 9 semaines d'aménorrhée : anomalies du système nerveux central dans 1 à 2% des cas.

- **Carbimazole** *(Néomercazole®*, malformations rapportées: (aplasies circonscrites du cuir chevelu, atrésies des choanes ou de l'œsophage…).

Risque à distance des Médicaments

- **- Diéthylsilbestrol = DES = Distilbène®** : risque carcinogène et malformations génitales.

  - Acide valproïque: troubles du neurodéveloppement.

RISQUES DES PRINCIPAUX MEDICAMENTS UTILISES EN PEDIATRIE

1/ Antibiotiques : 3 mécanismes peuvent être en cause :

- **Toxicité** :
- **Allergie**
- **Sélection microbienne** : résistance acquise

Principaux antibiotiques utilisés en Pédiatrie :

β lactamines : Pénicilline, Amoxicilline, Céphalosporine

- Allergie
- Résistance

Macrolides : Erythromycine, Josacine, Spiramycine

- Prescris en cas d'allergie aux bêta lactamines
- Risque : douleurs abdominales

Aminosides : Gentamycine, Amikacine, Streptomycine

- Néphro-toxicité et atteinte cochléo-vestibulaire (surdité)

Sulfamides : Sulfaméthoxasole – Trimethropine

- Allergie

2/ Corticoïdes :

1/ Ralentissement ou arrêt de la croissance : (fœtus RCIU)

2/ Syndrome cushingoïde :

- Aspect cushingoïde ,HTA, œdème, amyotrophie, vergetures, érythème facial, acné,

3/ Infection :

4/ Appareil digestif : Ulcères, hémorragies, perforation (pancréatite aiguë rare)

5/ Neuro-psychiatrie :

Excitation générale (euphorie, insomnie) rarement troubles graves.,HIC

6/ Oculaires : Cataractes postérieures,Ulcérations, glaucome (collyre hydrocortisone)

7/ Risque insuffisance hypothalamo-hypophyso-surrénalienne :

prévenue en évitant un arrêt brutal après un traitement dont la durée est supérieure à 8 jours.

2/ ANTIPYRÉTIQUES :

Acide acétyl salycilique :

- Allergie : rash, érythème, syndrome de STEVENS-JOHNSON, Crise d'asthme, saignements gastro-intestinaux
- Syndrome de REYE : atteinte hépatique, élévation des transaminases, hypoglycémie
  - **Intoxication aiguë :**
- Troubles neurologiques : somnolence, convulsion, coma
- Hyperpnée, signes de déshydratation
- **Diagnostic** : gaz du sang (acidose métabolique), recherche de salycilés dans les urines

Paracétamol :

- Posologie : 30 à 50 mg/kg/24 H en 2 à 4 prises

- Toxicité essentiellement hépatique (qui est fonction de la dose) (insuffisance hépato-cellulaire parfois grave)

3/ANTI- CONVULSIVANTS:

- **Phénobarbital** :
- Posologie : 4 mg/kg en une prise au coucher (barbitémie efficace 15 –25 µg/ml)

- Chez le nouveau-né l'injection intra veineuse de 20 mg/kg de phénobarbital dilué dans 5 ml de SSI à 9%

- Incidents – accidents :
- Somnolence ou excitation psychomotrice
- Vertiges, éruption scarlatiniforme ou morbiliforme, urticaire, fièvre
- Hypocalcémie et rachitisme

Diazépam :

- Anti-convulsivant majeur, anxiolitique, sédatif,myorelaxant
- La voie intra rectale est aussi efficace que la voie intra veineuse .
- Effets secondaires :
- Ataxie, vertige, ébriété, dépression respiratoire à fortes doses

Valproate de sodium (DEPAKINE) :

- Posologie : 20 à 30 mg/kg/j en 2 prises par paliers en 6 à 8 jours.
- Effets secondaires :
- **Atteinte hépatique (hépatite) : contrôle des transaminases**
- Pancréatite aiguë : exceptionnelle

4/ Diurétiques :

- **Les diurétiques peuvent entraîner une hyponatrémie, soit une hypokaliémie**

5/ Théophylline :

- Indication uniquement dans les asthmes sévères (traitement prolongé par forme retard).
- Toxicité à partir de 20 mg/l.
- Effets secondaires :
- **Irritabilité, nausées, vomissements, hématémèses, convulsions, déshydratation, coma**

6/ Antiémétiques :

Primperan, Césapride (ne pas l'associer aux macrolides, ECG au préalable QT large)

7/ Vitamines :

•Vitamine D : prévention = 5 mg à 1 et 6 mois
Intoxication : céphalées, troubles du caractère, hypercalcémie, vomissements, polyurie, polydipsie, déshydratation aiguë, insuffisance rénale (néphrocalcinose)

•Vitamine A : intoxication due à une brutale sécrétion de LCR : signes d'hypertension

8/oxygène:

- L'oxygène ne peut être administré au nouveau-né de façon prolongée que si l'on est en mesure de vérifier la PaO2 artérielle et la maintenir au dessous de 100 mmHg
- Broncho dysplasie
- occulaire

8/ Fer :

- Il n'existe pas de toxicité liée à l'administration orale de fer en excès en dehors des troubles digestifs, l'absorption intestinale étant réglée par le niveau de carence.
- L'administration intra musculaire de fer injectable est contre indiquée chez l'enfant : risque de toxicité aiguë (acidose mortelle) ou hémochromatose (intoxication chronique)
- ou refroidissement trop violent) entraînant une hémolyse in vitro et in vivo

Conclusion

- Les médicaments: nécessaire
- Pas de médicament sans risque
- Ne pas prescrire de médicaments sans connaître leurs effets secondaires et leurs CI
- Le risque est plus grand en phase d'organogenèse

Médicaments pour lesquels un risque tératogène est actuellement fortement suspecté

- **Mycophénolate** *(Cellcept®)* et **Misoprostol** *(Cytotec®, Misotec®)*.

ERREUR DE PRODUIT

Cas du DOLIPRANE et de l’ ALPHA CHLORALOSE (raticide)

ERREUR LIEE A LA RESSEMBLANCE D’EMBALLAGE